

# ASCO 2015 – Neues aus der Thorax-Onkologie

Martin Reck

*Lungentumoren gehörten auch bei der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wieder zu den am stärksten vertretenen Entitäten: Nachdem zuletzt bei einem kleinen Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Tyrosinkinaseinhibitoren erfolgreich waren, sind auch hier die neuen immun-onkologischen Therapien auf dem Vormarsch – möglicherweise sogar beim kleinzelligen Lungenkarzinom.*

Immun-onkologische Therapien sind auf breiter Front auf dem Vormarsch. Maligne Tumoren sollten eigentlich vom Immunsystem als fremd erkannt und entsprechend bekämpft werden, ganz besonders Tumoren mit hohen Raten an somatischen Mutationen wie Melanome oder das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC), die dadurch auch besonders viele für das Immunsystem erkennbare Neo-Antigene exprimieren. Auf dieser Prämisse beruhten schon frühe Ansätze mit Interferon und Interleukin-2, die aber v. a. bei Melanom und Nierenzellkarzinom zu keinen großen Erfolgen führten. Mittlerweile versteht man besser, was bei der Immunabwehr vor sich geht und ist deshalb mit einer neuen Generation von Immuntherapien erfolgreicher:

Das Immunsystem verfügt über eingebaute „Bremsen“, mit denen z. B. T-Lymphozyten daran gehindert werden sollen, körpereigenes Gewebe anzugreifen. Diese „Immun-Checkpoints“ bestehen aus Paaren von Membranproteinen, die auf der Oberfläche von T-Zellen einerseits und auf den Körperzellen oder auf Antigen-präsentierenden Zellen andererseits lokalisiert sind und bei einer Interaktion die Aktivie-

rung und Vermehrung der T-Zelle verhindern. Viele maligne Tumoren machen sich diesen Mechanismus zunutze und exprimieren selbst solche Proteine wie zum Beispiel PD-1 („Programmed Death 1“), um sich damit vor dem immunologischen Angriff zu schützen. Dies wissend, können Immunologen nun Antikörper gegen diese Moleküle („Checkpoint-Inhibitoren“) produzieren, mit denen man den Mechanismus außer Kraft setzen kann. Zu den in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschrittenen Antikörpern gibt es derzeit groß angelegte Studienprogramme, in denen auch Lungentumoren prominent vertreten sind. Beim ASCO-Kongress wurde eine ganze Reihe von Ergebnissen vorgestellt, noch mehr Studien laufen – auch in Deutschland.

## NSCLC

### Immuntherapie: Unabhängig von Histologie

In der Phase-III-Studie CheckMate 017 wurden 272 mit Platin vorbehandelte Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge behandelt, für das es nach der Erstlinienbehandlung deutlich weniger therapeutische Optionen gibt als für Nicht-Plattenepithelkarzinome, so David Spigel, Nashville [1]: Der PD-1-

Antikörper Nivolumab wurde randomisiert mit Docetaxel verglichen, primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, das mit einer HR von 0,59 (95%-KI 0,44–0,79;  $p = 0,00025$ ) deutlich zugunsten der Checkpoint-Blockade ausfiel, mit medianen Überlebenszeiten von 9,2 vs. 6,0 Monaten. Der Nutzen der PD-1-Blockade war hier unabhängig von der Expression des PD-1-Liganden PD-L1 (s. Tab.1). Auch beim progressionsfreien Überleben war ein signifikanter Vorteil für Nivolumab erkennbar (HR 0,62; 95%-KI 0,47–0,81;  $p = 0,0004$ ), ebenso wie beim Gesamtansprechen (20% vs. 9%;  $p = 0,0083$ ). Die Verträglichkeit fiel ebenfalls deutlich zugunsten von Nivolumab aus mit Grad-3/4-Nebenwirkungen bei 7% der Patienten gegenüber 55% unter Docetaxel; im Chemotherapie-Arm traten außerdem drei behandlungsbedingte Todesfälle auf. Diese Daten sind mittlerweile auch publiziert [2], und Nivolumab wurde im März von der FDA und Ende Juli auch in Europa zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie zugelassen.

Auch Patienten mit NSCLC vom Nicht-Plattenepithel-Typ haben, wenn sie keine spezifischen Treibermutationen aufweisen, nach einer initialen Platinbasierten Kombinationschemotherapie nur mehr spärliche therapeutische Optionen: Mit Docetaxel lassen sich in der Zweitlinie nur Ansprechraten von unter 15% und mediane Überlebenszeiten von maximal etwa zehn Monaten erzielen.

Nivolumab wurde daher in der Phase-III-Studie CheckMate 057 in einer Dosierung von 3 mg/kg alle zwei Wochen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Nicht-Platteneithelkarzinom, die nach einer Platin-haltigen Chemotherapie progredient waren, randomisiert mit Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen) verglichen [3]. Beide Therapien wurden bis zu einer Progression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen gegeben.

Der Checkpoint-Inhibitor konnte nicht nur das Gesamtansprechen mit 19,2% vs. 12,4% signifikant verbessern (Odds Ratio 1,72; p = 0,0246), sondern bereits nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,2 Monaten im Gesamtkollektiv mit median 12,2 vs. 9,4 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Docetaxel nachweisen, so Luis Paz-Ares, Sevilla (Hazard Ratio 0,73; 95%-Konfidenzintervall 0,59–0,89; p = 0,00155; Tab. 1). Im progressionsfreien Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen (HR 0,92; 95%-KI 0,77–1,11; p = 0,393), möglicherweise mitbedingt durch die spezifische Wirkweise dieser Medikamente, die zunächst zu „Pseudoprogression“ des Tumors durch Infiltration von Immunzellen gefolgt von späterer „echter“ Remission führen können. In einer explorativen Analyse zeigte sich der Nutzen von Nivolumab hier bezüglich des Gesamtüberlebens von der PD-L1-Expression im Tumorgewebe abhängig (s. Tab. 1): Bei Patienten mit höherem Expressionsniveau war der Nutzen stärker ausgeprägt als im Gesamtkollektiv, während sich bei einer niedrigen oder fehlenden Expression kein Vorteil gegenüber Docetaxel zeigte.

Der Checkpoint-Inhibitor scheint gut verträglich zu sein: Nur bei 10,5% der Patienten unter Nivolumab, hingegen bei 53,7% unter der Chemotherapie wurden therapiebedingte Nebenwirkungen vom Grad 3–4 registriert.

Unabhängig von der Histologie erweist Nivolumab sich also beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom dem bisherigen Zweitlinien-Standard Docetaxel beim Gesamtüberleben signifikant überlegen – bei deutlich reduzierter Toxizität.

	CheckMate 017 (Platteneithelkarzinom)		CheckMate 057 (Nicht-Platteneithelkarzinom)	
	Nivolumab (n = 135)	Docetaxel (n = 137)	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
Medianes Gesamtüberleben (OS, 95%-KI)	9,2 Monate (7,3–13,3)	6,0 Monate (5,1–7,3)	12,2 Monate (9,7–15,0)	9,4 Monate (8,0–10,7)
1-Jahres-Überlebensraten (95%-KI)	42% (34–50%)	24% (17–31%)	50,5% (44,6–56,1%)	39,0% (33,3–44,6%)
Mediane Dauer des Ansprechens (95%-KI)	Nicht erreicht (2,9–20,5+)	8,4 Monate (1,4+–15,2+)	17,1 Monate (8,4–nicht erreicht)	5,6 Monate (4,4–7,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS, 95%-KI)	3,5 Monate (2,1–4,9)	2,8 Monate (2,1–3,5)	2,3 Monate (2,2–3,3)	4,2 Monate (3,4–4,9)
Progressionsfreies 1-Jahres-Überleben (95%-KI)	21% (14–28%)	6,4% (3–12%)	18,5% (14,1–23,4)	8,1% (5,1–12,0)

**PD-L1-Expression**

	Nivolumab, n (N=117)	Docetaxel, n (N=108)	OS, HR (95%-KI)	Nivolumab, n (N=231)	Docetaxel, n (N=224)	OS, HR (95%-KI)
< 1%	54	52	0,58 (0,37–0,92)	108	101	0,9 (0,66–1,24)
≥ 1%	63	56	0,69 (0,45–1,05)	123	123	0,59 (0,43–0,81)
< 5%	75	69	0,70 (0,47–1,02)	136	138	1,01 (0,76–1,33)
≥ 5%	42	39	0,53 (0,31–0,89)	95	86	0,43 (0,3–0,63)
< 10%	81	75	0,70 (0,48–1,01)	145	145	1,00 (0,76–1,31)
≥ 10%	36	33	0,50 (0,28–0,89)	86	79	0,4 (0,27–0,59)

Tab. 1: Überlebensdaten und Abhängigkeit des Gesamtüberlebens-Vorteils von der PD-L1-Expression in CheckMate 017 und 057. Nach [1] und [3].

**Auch PD-L1-Blockade vielversprechend**

Auch die andere Seite der PD1-/PD-L1-Checkpoint-Achse lässt sich mit Antikörpern blockieren. Derzeit werden mehrere PD-L1-Antikörper für die klinische Anwendung entwickelt, am weitesten fortgeschritten ist MPDL3280A, der inzwischen die INN-Bezeichnung Atezolizumab trägt. Im Gegensatz zur Blockade von PD-1 bleibt bei der Hemmung von PD-L1 die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L2, die für die periphere Immunregulation von Bedeutung ist, unberührt. In Phase-I-Studien [4], auch in Kombination mit Chemotherapie bei unbehandelten Patienten [5] sowie in einer einarmigen Phase-II-Studie (hier auch bei asymptomatischen Hirnmetastasen [6]) hatte Atezolizumab Wirksamkeit mit Ansprechraten von bis zu 67% gezeigt. In einer Interimsanalyse der randomisierten Phase-II-Studie

POPLAR, die Alexander Spira, Fairfax, in Chicago vorstellte, erhielten 287 mit Platin vorbehandelte Patienten mit NSCLC Atezolizumab (1.200 mg alle drei Wochen) oder Docetaxel, beides bis zum Verlust einer klinischen Wirkung bzw. bis zur Progression [7]. Zentral wurde die PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf Tumor-infiltrierenden Immunzellen bestimmt.

Beim primären Endpunkt Gesamtüberleben war das Risiko im Gesamtkollektiv nach mindestens zehn Monaten Nachbeobachtungszeit um 22% reduziert (median 11,4 vs. 9,5 Monate; HR 0,78; 95%-KI 0,59–1,03). Bei Patienten mit PD-L1-Expression war es noch stärker vermindert, bei sehr hoher Expression sogar mehr als halbiert (median nicht erreicht vs. 11,1 Monate; HR 0,47; 95%-KI 0,20–1,11), während beim niedrigsten Niveau der PD-L1-Expression

(< 1% der Zellen) kein Unterschied erkennbar war. Obwohl die Patienten mit dem Antikörper länger behandelt wurden als mit der Chemotherapie (median 3,6 vs. 2,1 Monate), zeigten sie seltener Toxizitäten vom Grad 3 oder höher (43% vs. 56%). Die Phase-III-Studie OAK, in der Atezolizumab in Monotherapie bei über 1.200 Patienten mit NSCLC in der zweiten oder dritten Linie randomisiert gegen Docetaxel verglichen wird, hat die Rekrutierung bereits beendet [8]. Außerdem sind mehrere Phase-III-Studien angelaufen, in denen der Antikörper in der Erstlinientherapie in Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie gegen die Chemotherapie alleine getestet wird und an denen durchweg auch deutsche Zentren teilnehmen werden [9–11].

#### Kombination von Checkpoint-Inhibitoren

Die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren hat beim Melanom bereits zu guten Erfolgen geführt. In einer Phase-I-Studie wurde bei Patienten mit NSCLC in der Zweit- oder Drittlinie der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab mit dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab kombiniert [12]. Das erste Ziel einer solchen Studie ist die Etablierung gut verträglicher Dosierungsschemata, so Amita Patnaik, San Antonio: Das gelang auch mit 1 mg/kg Ipilimumab und 2 mg/kg Pembrolizumab. Zur Wirksamkeit ist bisher nur zu sagen, dass alle elf bislang auswertbaren Patienten mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichten, bei fünf wurde eine partielle und bei einem eine komplette Remission registriert.

#### Fortschritte beim Plattenepithelkarzinom durch Tyrosinkinaseinhibitoren

Auch zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms mit EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren gab es neue Daten. So präsentierte Jean-Charles Soria, Paris, die weltweit (und auch in Deutschland) durchgeführte Phase-III-Studie LUX-Lung 8, in der 795 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die nach Platin-basierter Chemotherapie progredient waren, entweder den irreversiblen ErbB-Family-Blocker Afatinib oder den reversiblen EGFR-Inhibitor Erlotinib erhielten [13]. In dieser bisher größten Studie zur Second-Line-Therapie des Platten-

epithelkarzinoms, die mittlerweile auch publiziert ist [14], beträgt die mediane Nachbeobachtungszeit 18,4 Monate.

Afatinib konnte gegenüber dem bereits für diese Indikation zugelassenen Erlotinib die Gesamtüberlebenszeit von median 6,8 auf 7,9 Monate signifikant verlängern (HR 0,81;  $p = 0,008$ ; Abb. 1). Signifikante Unterschiede in den Überlebensraten waren nach sechs (63,6% vs. 54,6%;  $p = 0,010$ ), zwölf (36,4% vs. 28,2%;  $p = 0,016$ ) und 18 Monaten (22,0% vs. 14,4%;  $p = 0,013$ ) zu sehen. Auch beim progressionsfreien Überleben, bei den Ansprechraten (5,5% vs. 2,8%;  $p = 0,055$ ) und bei der Krankheitskontrollrate (50,5% vs. 39,5%;  $p = 0,002$ ) war Afatinib überlegen. Das traf auch für die Verbesserung von globalem Gesundheitszustand/Lebensqualität (35,7% vs. 28,3%;  $p = 0,041$ ), Husten (43,4% vs. 35,2%;  $p = 0,029$ ) und Dyspnoe (51,3% vs. 44,1%;  $p = 0,061$ ) zu.

Die Verträglichkeit war insgesamt vergleichbar mit Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher bei rund 57% der Patienten in beiden Armen, wobei unter Afatinib häufiger Grad-3/4-Diarrhö (10,4% vs. 2,6%) und Grad-3-Stomatitis (4,1% vs. 0%), unter Erlotinib hingegen mehr höhergradiger Hautausschlag auftrat (10,4% vs. 5,9%). Soria schloss aus diesen Daten, dass Afatinib in der Zweitlinie die Therapie der Wahl für Patienten mit Plattenepithelkarzinom sein sollte; die Zulassung dafür soll vom Hersteller beantragt werden.

#### EGFR-Inhibitoren der dritten Generation bei Patienten mit EGFR-Mutation

Tyrosinkinaseinhibitoren des EGF-Rezeptors haben für einen kleinen Teil der Patienten mit NSCLC, nämlich für diejenigen, deren Tumoren spezifische aktivierende Mutationen in diesem Rezeptor tragen, bedeutende Fortschritte gebracht. Allerdings sind die genetische Heterogenität und die Zahl der somatischen Mutationen beim NSCLC bekanntlich sehr hoch, und daher verwundert es auch nicht, dass die Tumorzellen häufig recht rasch zusätzliche Mutationen im Gen für den EGFR entwickeln, die zur Resistenz gegenüber den Erstgenerations-Inhibitoren führen. Derzeit befindet sich bereits eine dritte Generation von Hemmstoffen in klinischen Studien, die speziell im Hinblick auf eine Überwindung dieser Resistenzmechanismen entwickelt wurden. Besonders problematisch ist die T790M-Mutation im EGFR-Gen, und zwei Inhibitoren, für die in Chicago Phase-I- bzw. Phase-II-Daten präsentiert wurden, sind auch gegen diese Mutation wirksam:

In der Phase-I-Studie AURA erhielten jeweils 30 zuvor unbehandelte Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen entweder 80 oder 160 mg/d des Hemmstoffs AZD9291; 8% von ihnen wiesen die T790M-Mutation auf, so Suresh Ramalingam, Atlanta [15]. Die objektive Ansprechrage lag bei 70% (60% für 80 mg/d, 80% für 160 mg/d), die Krankheitskontrollraten gar bei 93%

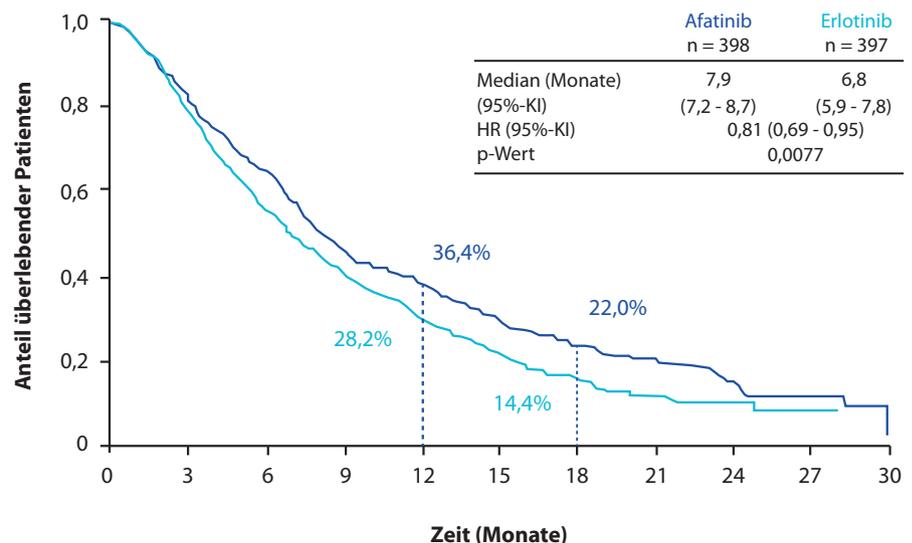


Abb. 1: Gesamtüberlebenskurven für Afatinib und Erlotinib aus der LUX-Lung 8-Studie. Nach [14].

bzw. 100%. Der Medianwert des progressionsfreien Überlebens ist noch nicht erreicht; progressionsfrei am Leben waren nach drei Monaten 93%, nach sechs Monaten 87% der Patienten. Grad-3/4-Toxizitäten wurden bei einem Drittel der Patienten beobachtet; ein Patient hatte Grad-3-Hautausschläge, zwei litten an Grad-3-Durchfällen. Diese vielversprechenden Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit haben zu der Phase-III-Studie FLAURA geführt, die derzeit auch in Deutschland Patienten mit neu diagnostiziertem Adenokarzinom und EGFR-Mutation rekrutiert, die dann randomisiert entweder AZD9291 oder einen der zugelassenen Inhibitoren (Gefitinib oder Erlotinib) erhalten [16].

Ein weiterer neuer EGFR-Inhibitor, ebenfalls bei T790M-mutierten Tumoren wirksam, ist Rociletinib (CO-1686). Patienten, die zuvor mindestens einen EGFR-Inhibitor erhalten und darauf nicht mehr angesprochen hatten, wurden in die Phase-I-Studie TIGER-X eingeschlossen, die in der Phase II nur mehr mit Patienten mit T790M-Mutation fortgeführt wurde [17]. Von diesen letzteren Patienten, so Lecia Sequist, Boston, sprachen etwa 60% auf die Behandlung an, egal ob die Mutation in Tumorgewebe oder im Plasma nachgewiesen worden war, bei den Patienten ohne diese Mutation war es etwa ein Drittel. Sequenzielle Plasma-Bestimmungen von T790M-Mutationen ergaben eine Abnahme der Konzentrationen selbst bei Patienten, die nicht auf den Inhibitor angesprochen hatten; Sequist zufolge deutet das drauf hin, dass T790M nicht immer der dominante Treiber im Tumorgeschehen ist. Die Verträglichkeit ist auch hier gut mit Grad-3-Hyperglykämien in 17% der Fälle und einer Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen von nur 2,5%. Auch diese Substanz wird derzeit in einer Phase-III-Studie (TIGER-3) bei vorbehandelten Patienten gegen eine Chemotherapie getestet.

#### Neues zum NSCLC mit ALK-Rearrangement

Für Patienten mit NSCLC und einer die anaplastische Lymphom-Kinase (ALK) betreffenden Translokation wurden spezifische ALK-Inhibitoren entwickelt, von denen Crizotinib für die Erst-

und mittlerweile Ceritinib für die Zweitlinie (nach Versagen von Crizotinib) zugelassen ist. Ein weiterer hochselektiver und auch im Gehirn wirksamer ALK-Inhibitor, Alectinib, wurde in einer Phase-II-Studie, die Sai-Hong Ou, Orange, vorstellte, bei 138 Patienten mit ALK-positiven Tumoren angewendet, die zuvor Crizotinib erhalten hatten [18]. Dabei war eine Behandlung mit Alectinib über eine Progression hinaus möglich, wenn der behandelnde Onkologe das als sinnvoll ansah.

Von 122 auswertbaren Patienten sprach genau die Hälfte auf Alectinib, das in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich gegeben wurde, an. Dabei war die Rate bei den 26 Chemotherapienaiven Patienten, die zuvor nur Crizotinib bekommen hatten, mit 69,2% deutlich höher als bei den bereits chemotherapeutisch behandelten (44,8%). Bei den Krankheitskontrollraten war der Unterschied mit 84,6% vs. 77,1% nicht so ausgeprägt. Die progressionsfreie Überlebenszeit betrug median 8,9 Monate. Interessant war auch das Ansprechen messbarer Hirnmetastasen, die bei 35 Patienten vorlagen: Sie bildeten sich in 57,1% der Fälle zurück, bei 20% sogar komplett, die Krankheitskontrollrate lag hier bei 85,7%. Dieses Ansprechen war besser bei den Patienten, deren ZNS-Filiae vorher nicht bestrahlt worden waren. Die Dauer des Ansprechens im ZNS war mit median 10,3 Monaten für vorbehandelte Patienten beachtlich.

Die Verträglichkeit war gut, lediglich 8% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Alectinib wird derzeit in der Phase-III-Studie ALEX, an der auch deutsche Zentren teilnehmen sollen, bei therapienaiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC der Stadien IIIB oder IV randomisiert gegen Crizotinib getestet [19].

Der Zweitgenerations-ALK-Inhibitor Ceritinib ist mittlerweile zur Therapie von Patienten zugelassen, die auf Crizotinib nicht mehr ansprechen, beruhend auf der Phase-II-Studie ASCEND-2, in der 140 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die vorher Chemotherapie und Crizotinib erhalten hatten, 750 mg/d Ceritinib bekamen. Wie Tony Mok, Hongkong, in Chicago berichtete, hatten

71,4% der Patienten zu Beginn Hirnmetastasen; 28% waren deswegen noch nicht bestrahlt worden [20]. Die Gesamtansprechrate betrug 38,6%, bei Patienten ohne Hirnmetastasen 52,5%, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten, bei den Patienten ohne zerebrale Beteiligung bei 11,3 Monaten (Tab. 2).

In der ASCEND-3 genannten „Geschwister“-Studie, an der nicht mit ALK-Inhibitoren vorbehandelte Patienten teilnahmen, waren die Werte durchweg höher, so Enriqueta Felip, Barcelona ([21]; Tab. 2). Bei sechs Patienten, die noch nicht bestrahlte messbare Hirnläsionen hatten, war das zerebrale Ansprechen mindestens so gut oder besser als das Gesamtansprechen. Nach median 8,3 Monaten Follow-up hält die Mehrzahl der Remissionen noch immer an, die Krankheitskontrollrate im Gehirn liegt bei 80%. Die Lebensqualität blieb während der Behandlung weitgehend konstant, Lungensymptome gingen sogar zurück.

#### Auch BRAF-Inhibitoren haben einen Platz beim NSCLC

Ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit NSCLC weist im Tumor Mutationen im Gen für die BRAF-Kinase auf. Inhibitoren von BRAF kommen bei Melanomen mit entsprechenden Mutationen erfolgreich zum Einsatz, und ihre Wirksamkeit wird durch die Zugabe von Inhibitoren der im RAF-MEK-ERK-Signalweg dem BRAF nachgeschalteten MEK-Kinase noch verbessert; außerdem lassen sich damit Nebenwirkungen wie die Entwicklung von Hauttumoren vermeiden. Da der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Monotherapie beim BRAF-mutierten NSCLC Ansprechraten von 32% ergeben hatte, wurde er in einer Phase-II-Studie bei 33 solchen Patienten mit dem MEK-Inhibitor Trametinib kombiniert [22]. Wie David Planchard, Villejuif, berichtete, sprachen von den ersten 24 auswertbaren Patienten 15 mit partiellen Remissionen auf diese Therapie an (63%); die Krankheitskontrollrate nach mehr als zwölf Wochen lag bei 88%. Das Nebenwirkungsspektrum war ähnlich wie in der Melanom-Therapie und insgesamt handhabbar: Bei neun

	ASCEND-2			ASCEND-3		
	Hirnmetastasen (n = 100)	Keine Hirnmetastasen (n = 40)	Alle Patienten (n = 140)	Hirnmetastasen (n = 50)	Keine Hirnmetastasen (n = 74)	Alle Patienten (n = 124)
Gesamtansprechrate (95%-KI)	33% (23,9–43,1%)	52,5% (36,1–68,5%)	38,6% (30,5–47,2%)	58% (43,2–71,8%)	67,6% (55,7–78,0%)	63,7% (54,6–72,2%)
Krankheitskontrollrate (95%-KI)	74% (64,3–82,3%)	85% (70,2–94,3%)	77,1% (69,3–83,8%)	86% (73,3–94,2%)	91,9% (83,2–97,0%)	89,5% (82,7–94,3%)
Mediane Dauer des Ansprechens (95%-KI)	9,2 Monate (5,5–11,1)	10,3 Monate (7,4–16,6)	9,7 Monate (7,1–11,1)	9,1 Monate (7,5 – nicht erreicht)	10,8 Monate (9,3–10,8)	9,3 Monate (9,1 – nicht erreicht)
Medianes progressionsfreies Überleben (95%-KI)	5,4 Monate (4,7–7,2)	11,3 Monate (5,7–15,6)	5,7 Monate (5,4–7,6)	10,8 Monate (7,3 – nicht erreicht)	11,1 Monate (9,2–12,8)	11,1 Monate (9,3 – nicht erreicht)

Tab. 2: Wirksamkeitsdaten für Ceritinib aus der ASCEND-2- und ASCEND-3-Studie. Nach [20, 21].

Patienten musste die Dosierung reduziert werden. Die Studie wird nun fortgeführt.

**Multikinaseinhibitor wirksamer als Erlotinib**

Bei NSCLC ohne EGFR- oder ALK-Mutationen stehen nach wie vor im Wesentlichen nur Chemotherapien zur Verfügung. Cabozantinib ist ein Multikinaseinhibitor, der unter anderem MET, den Typ-2-VEGF-Rezeptor und RET hemmt und derzeit zur Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen ist. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden Patienten mit vorbehandelten Nicht-Plattenepithelkarzinomen in drei Armen entweder mit Cabozantinib, mit dem für diese Indikation zugelassenen EGFR-Inhibitor Erlotinib oder mit einer Kombination aus beiden Substanzen behandelt [23]. Für die beiden Monotherapie-Gruppen gab es bei Progression eine Crossover-Option zum Kombinationsarm. 113 von 125 eingeschlossenen Patienten sind auswertbar, so Joel Neal, Stanford, und der primäre Endpunkt, eine Verdoppelung der progressionsfreien Überlebenschance, wurde in beiden experimentellen Armen erreicht: Während die progressionsfreie Überlebenszeit unter Erlotinib alleine lediglich bei median 1,9 Monaten lag, kamen der Cabozantinib- bzw. der Kombinationsarm auf 4,2 bzw. 4,7 Monate (HR gegenüber Erlotinib alleine 0,38 bzw. 0,35; p = 0,0004 bzw. 0,0005). Auch beim Gesamtüberleben war bereits eine signifikante Überlegenheit zu sehen: Erlotinib, Cabozantinib und der Kombinationsarm kamen auf median 4,1 bzw. 9,2 bzw. 13,3 Monate (HR 0,59 bzw. 0,44;

p = 0,03 bzw. 0,004). Die immunhistochemisch bestimmte Expression von MET schien keinen Einfluss auf diese Ergebnisse zu haben. Die weitere Erforschung von Cabozantinib in dieser Indikation ist zweifellos geboten, und eine Folgestudie wird derzeit geplant.

**Auch bei der Chemotherapie Neuigkeiten**

Trotz massiver Weiterentwicklung zielgerichteter Therapien und Biologicals gibt es hin und wieder auch Neues zu Chemotherapeutika. Platinverbindungen sind nach wie vor unverzichtbar, aber die herkömmlichen Substanzen, vor allem Cisplatin, bereiten durch gastrointestinale und Nephrotoxizität Probleme. Mit Nedaplatin befindet sich nun eine Platinverbindung in klinischer Entwicklung, die in einer Phase-II-Studie vielversprechende Aktivität beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gezeigt hat – bei weniger Übelkeit und Erbrechen sowie Nephrotoxizität als von Cisplatin bekannt. In einer japanischen Phase-III-Studie erhielten 355 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Stadiums IIIB oder IV bzw. mit postoperativen Rezidiven bis zu sechs dreiwöchige Zyklen mit Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) und randomisiert Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>) oder Nedaplatin (100 mg/m<sup>2</sup>; [24]).

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, und die Studie war sehr ambitioniert auf dessen Verlängerung durch das neue Platin-Präparat angelegt – ein Kalkül, das aufging, wie Takehito Shukuya, Tokyo, berichtete: Unter der Nedaplatin-Kombination erreichten die Patienten median 13,6, unter dem Cisplatin-Regime nur 11,4 Monate (HR 0,81;

p = 0,037 im einseitigen stratifizierten log-rank-Test). Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens war mit 4,9 versus 4,5 Monaten grenzwertig signifikant (HR 0,83; p = 0,050), die Ansprechraten nicht signifikant unterschiedlich.

Übelkeit und Erbrechen sowie Elektrolyt-Entgleisungen waren unter Nedaplatin seltener, Myelosuppression hingegen häufiger, die allerdings nicht zu mehr febrilen Neutropenien oder Blutungen führte. Shukuya zufolge muss man Nedaplatin damit als neuen Standard für das fortgeschrittene oder rezidierte Plattenepithelkarzinom ansehen. Allerdings würde man gerne noch Daten sehen, die erklären, warum in der Subgruppenanalyse dieser Studie Patienten mit einem ECOG-Performancestatus von 0 und diejenigen im Tumorstadium IIIB beim Gesamtüberleben eher schlechter abzuschneiden schienen.

**Immuntherapien auch für das SCLC**

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) gab es in den letzten 20 Jahren nur wenige Fortschritte zu vermelden. Die neuen immun-onkologischen Therapien könnten auch hier für eine Wende sorgen: In der KEYNOTE-028-Studie (Phase-Ib) wurden Patienten mit verschiedenen PD-L1 exprimierenden Tumoren mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab behandelt [25], darunter eine Kohorte von 20 Patienten mit SCLC (Extensive Stage), die auf eine Standardtherapie mit Platin/Etoposid nicht mehr angesprochen hatten, so Patrick Ott, Boston. Von 17 auswertbaren Patienten erreichten sieben eine

partielle Remission, bei einem stabilisierten sich die Erkrankung. Sechs der sieben Remissionen dauern nach bis zu 32 Wochen noch an, die Verträglichkeit war gut. Der Ansatz wird daher in einer Phase-II-Studie des National Cancer Institutes weiterverfolgt, außerdem wird Pembrolizumab in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit begrenztem SCLC mit Radiochemotherapie kombiniert, um zu sehen, ob sich damit die Erkrankung häufiger eradizieren lässt.

Die Phase-I/II-Studie Check-Mate-032 verfolgte einen ähnlichen Ansatz mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab – alleine oder in Kombination mit Ipilimumab [26]. Patienten mit SCLC, die nach Chemotherapie progredient waren, wurden unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen; 40 erhielten Nivolumab alleine, 50 die Kombination. Anti-Tumor-Aktivität wurde in beiden Kohorten gesehen, in der Kombinationsgruppe ausgeprägter, was sich auch im Gesamtüberleben mit median 8,2 vs. 4,4 Monaten niederschlug. Remissionen gab es dabei unabhängig davon, ob die Tumoren PD-L1 exprimiert hatten oder nicht. Beide Ansätze, die Mono- ebenso wie die Kombinationstherapie werden in weiteren Studien beim SCLC überprüft werden, so Scott Antonia, Tampa.

### Hirnmetastasen: Zurückhaltung bei der Bestrahlung

Lungentumoren haben ein hohes Risiko für eine Hirnbeteiligung. Hier hat sich mittlerweile bei Vorliegen nur weniger Läsionen eine gezielte Therapie mit Gammastrahlen eingebürgert. In früheren Studien konnte eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung das Auftreten neuer Hirnmetastasen um 20% vermindern und die lokale Kontrollrate um 20% verbessern (von 70% auf 90%). Dagegen verbesserte sich das Gesamtüberleben nicht, sodass sich die Frage nach dem Einfluss der adjuvanten Bestrahlung auf die kognitive Funktion stellt. Mehrere große US-amerikanische Studiengruppen initiierten deshalb gemeinsam eine Phase-III-Studie, die in

der Plenary Session des ASCO-Kongresses vorgestellt wurde [27]. Bei den 213 Patienten mit ein bis drei Hirnmetastasen – von denen keine größer als 3 cm sein durfte – war in zwei Drittel der Fälle der Primarius ein Lungentumor, so Paul Brown, Houston. Die Metastasen wurden stereotaktisch bestrahlt, randomisiert erhielten die Patienten zusätzlich eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung oder keine weitere intrakranielle Behandlung. Vor und drei Monate nach der Radiochirurgie unterzogen sie sich einer Batterie von fünf kognitiven Tests.

Primärer Endpunkt war eine Progression der kognitiven Einschränkungen: Diese wurde nach drei Monaten bei den Patienten mit Ganzhirnbestrahlung signifikant häufiger registriert (91,7% vs. 63,5%;  $p = 0,0007$ ). Der Unterschied persistierte im Wesentlichen auch nach sechs Monaten (97,9% vs. 77,8%;  $p = 0,032$ ) und war besonders ausgeprägt bei Kurz- und Langzeitgedächtnis und flüssigem Sprechen. Diese Verschlechterung war durch die Ganzhirnbestrahlung selbst bedingt, denn die intrakranielle Krankheitsprogression war bei diesen Patienten gegenüber den nicht bestrahlten geringer ausgeprägt (nach drei Monaten 6,3% vs. 24,7%, nach sechs Monaten 11,6% vs. 35,4%). Auch bei der allgemeinen Lebensqualität schnitt die Gruppe mit Ganzhirnbestrahlung schlechter ab, und da sich beim Gesamtüberleben zumindest kein Vorteil fand (10,7 Monate bei alleiniger stereotaktischer Bestrahlung, 7,5 Monate bei adjuvanter Ganzhirnbestrahlung) und auch bei den wenigen Langzeitüberlebenden in der Studie ein Trend zu schlechterer kognitiver Funktion nach Radiotherapie festzustellen war, empfehlen die Autoren, Patienten mit neu diagnostizierter Oligometastasierung im Hirn lediglich radiochirurgisch zu behandeln und engmaschig zu kontrollieren, um kognitive Funktion und Lebensqualität nach Möglichkeit zu erhalten.

### Literatur

1. Spigel DR et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 424s (ASCO 2015, Abstract #8009).
2. Brahmer J et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
3. Paz-Ares L et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S) (ASCO 2015, Abstract #LBA109).
4. Horn L et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 429s (ASCO 2015, Abstract #8029).
5. Liu SY et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 429s (ASCO 2015, Abstract #8030).
6. Spigel DR et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 429s (ASCO 2015, Abstract #8028).
7. Spira AI et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 424s (ASCO 2015, Abstract #8010).
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02008227?term=MPDL3280A&rank=33#locn>.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342?term=NCT02409342&rank=1>.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367781?term=NCT02367781&rank=1>.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02367781&Search=Search>.
12. Patnaik A et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 424s (ASCO 2015, Abstract #8011).
13. Soria JC et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 422s (ASCO 2015, Abstract #8002).
14. Soria JC et al. *Lancet Oncol* 2015, Jul 3 [Epub ahead of print, DOI 10.1016/S1470-2045(15)00006-6].
15. Ramalingam SS et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 422s (ASCO 2015, Abstract #8000).
16. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02296125?show\\_locs=Y#locn](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02296125?show_locs=Y#locn).
17. Sequist LV et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 422s (ASCO 2015, Abstract #8001).
18. Ou SH et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 424s (ASCO 2015, Abstract #8008).
19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840>.
20. Mok T et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 436s (ASCO 2015, Abstract #8059).
21. Felip E et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 436s (ASCO 2015, Abstract #8060).
22. Planchard D et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 423s (ASCO 2015, Abstract #8006).
23. Neal JW et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 422s (ASCO 2015, Abstract #8003).
24. Shukuya T et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 423s (ASCO 2015, Abstract #8004).
25. Ott PA et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 400s (ASCO 2015, Abstract #7502).
26. Antonia SJ et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 400s (ASCO 2015, Abstract #7503).
27. Brown PD et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S) (ASCO 2015, Abstract #LBA4).



Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck  
 Chefarzt Onkologischer Schwerpunkt  
 LungenClinic Grosshansdorf GmbH  
 Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf  
 Tel.: 04102/601-2101  
 Fax: 04102/601-7101  
 m.reck@lungenclinic.de